UNIVERSITÉ PAUL SABATIER TOULOUSE
U.E.R. DES SCIENCES MEDICALES

ANNÉE 1973-1974 *THÈSE No 267*

BRONCHOPATHIE CHRONIQUE ET SYNDROME DE KLINEFELTER

(A propos de 2 observations)

THESE

POUR LE DOCTORAT D'ETAT EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement en Juillet 1974

par

Yanick LANGLOIS

Membres du Jury

MM. A. DALOUS — *Président*

P. ROCHICCIOLI
A. JOVER
J. GHISOLFI — *Assesseurs*

P. BARTHES — *Suppléant*

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549604_0021

UNIVERSITÉ PAUL SABATIER TOULOUSE
U.E.R. DES SCIENCES MEDICALES

ANNÉE 1973-1974 *THÈSE No 267*

BRONCHOPATHIE CHRONIQUE ET SYNDROME DE KLINEFELTER

(A propos de 2 observations)

THESE

POUR LE DOCTORAT D'ETAT EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement en Juillet 1974

par

Yanick LANGLOIS

Membres du Jury :
- MM. A. DALOUS — *Président*
- P. ROCHICCIOLI, A. JOVER, J. GHISOLFI — *Assesseurs*
- P. BARTHES — *Suppléant*

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE PAUL SABATIER

Président de l'Université	M. LARENG
1e Vice-Président	M. MATHIS
2e Vice-Président	M. MARTIN

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE MEDICALES DES SCIENCES

Directeur de l'Unité des Sciences Médicales Toulouse-Purpan	M. BOLLINELLI
Directeur de l'Unité des Sciences Médicales Toulouse-Rangueil	M. ENJALBERT

HONORARIAT

Doyen honoraire	M. CALVET
Doyen honoraire	M. BRUSTIER
Doyen honoraire	M. LAZORTHES
Professeur honoraire	M. VALLOIS
Professeur honoraire	M. TAPIE
Professeur honoraire	M. DELAS
Professeur honoraire	M. RISER
Professeur honoraire	M. BUGNARD
Professeur honoraire	M. VINCENT
Professeur honoraire	M. MOREL
Professeur honoraire	M. BOUISSET
Professeur honoraire	M. CALMETTES
Professeur honoraire	M. THOMAS
Professeur honoraire	M. LAGROT
Professeur honoraire	M. DESFORGES-MERIEL
Professeur honoraire	M. FABRE P.
Professeur honoraire	M. JAHIER
Professeur honoraire	M. SENDRAIL
Professeur honoraire	M. PONS
Professeur honoraire	M. SOREL
Professeur honoraire	M. PLANQUES
Professeur honoraire	M. MARQUES

PROFESSEURS

Clinique Médicale et Cardiologique	M. DARDENNE	Purpan
Clinique Médicale Sud	M. GADRAT	Purpan
Clinique Chirurgicale	M. GEDEON	Rangueil
Clinique Chirurgicale A et Gynécologie	M. POULHES	Rangueil
Clinique Chirurgicale B et du Cancer	M. GRIMOUD	Purpan
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie	M. PASQUIE	Purpan
Clinique Chirurgicale Orthopédique et Traumatologie	M. FICAT	Rangueil
Clinique de Chirurgie Cardio-vasculaire	M. ENJALBERT	Rangueil
Cliniques des Maladies Cutanées et Syphilitiques	M. BAZEX	Purpan
Clinique des Maladies des Voies urinaires	M. LHEZ	Rangueil
Clinique des Maladies Infectieuses	M. ARMENGAUD	Purpan
Clinique Médicale Infantile A	M. DALOUS	Purpan

Médecine Interne	M. LE TALLEC	Rangueil
Psychiatrie	M. GAYRAL	Purpan
Ophtalmologie	M. BEC	Purpan
Médecine Générale	M. ARLET	Rangueil
Neuro-Chirurgie	M. ESPAGNO J.	Purpan

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie Pathologique	M. FABRE Jean	Purpan
Bactériologie, Parasitologie, Virologie	Mme LARENG M.B.	Purpan
Biochimie Médicale	M. VALDIGUIE Pierre	Rangueil
Biophysique	M. GUIRAUD R.	Purpan
Carcinologie	M. ESTRADE	Purpan
Chirurgie Générale	M. SARRAZIN	Rangueil
Chirurgie Générale	M. ESCAT J.	Rangueil
Chirurgie Générale	M. COSTAGLIOLA	Purpan
Chirurgie Infantile	M. GAUBERT	Rangueil
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. ESCHAPASSE	Purpan
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BES	Rangueil
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BOLLINELLI	Purpan
Médecine Générale Thérapeutique	M. SUC	Rangueil
Médecine Générale	M. RIBET	Rangueil
Médecine Interne	M. FEDOU R.	Purpan
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie Plastique	M. UTHEZA	Purpan
Parasitologie	M. LARROUY	Purpan
Physiologie	M. GERAL	Rangueil
Physiologie	M. PAGES B.	Purpan
Radiologie	M. COMBES	Purpan

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie et Organogénèse	M. BECUE	Rangueil
Anatomie Pathologique	M. RUMEAU J.L.	Rangueil
Anesthésiologie	M. VIRENQUE C.	Rangueil
Bacteriologie-Virologie	Mme DIDIER	Rangueil
Biophysique	M. REGIS	Rangueil
Cancérologie	M. CARTON M.	Rangueil
Cardiologie	M. BERNADET	Rangueil
Cardiologie	M. BOUNHOURE	Rangueil
Chirurgie Générale	M. GOUZI	Rangueil

Clinique Médicale Infantile B	M. REGNIER	Purpan
Clinique de Neuro-Chirurgie	M. LAZORTHES G.	Rangueil
Clinique Neurologique et Psychiatrique	M. GERAUD	Rangueil
Clinique Obstétricale	M. PONTONNIER	Rangueil
Clinique Stomatologique et Chirurgie Maxillo-faciale	M. CADENAT	Rangueil
Clinique Ophtalmologique-~~Orbito-palpébrale~~	M. DEODATI	Rangueil
Clinique O.R.L. et Chirurgie faciale	M. CLAUX	Rangueil
Clinique de Pneumo-phtisiologie	M. DELAUDE	Purpan
Clinique Rhumatologique	M. RUFFIE R.	Purpan
Accouchement et Obstétricie Sociale	M. MONROZIES	Purpan
Anatomie	M. BASTIDE	Purpan
Anatomie Pathologique	M. FABRE J.	Purpan
Anatomie Appliquée	M. JUSKIEWENSKI	Rangueil
Anesthésie et Réanimation	M. LARENG L.	Purpan
Bactériologie et Virologie	Mme ENJALBERT	Rangueil
Biophysique Médicale A	M. AUVERGNAT	Purpan
Biophysique Médicale B	M. BRU	Rangueil
Cardiologie Clinique et Expérimentale	M. CALAZEL	Rangueil
Biochimie Médicale	M. VALDIGUIE P.	Purpan
Electro-Radiologie	M. ROULLEAU	Rangueil
Embryologie Générale	M. BROUSSY J.	Purpan
Hématologie	M. BIERME	Rangueil
Histologie	M. BIMES	Rangueil
Hydrologie, Thérapeutique et Climatologie	M. DENARD	Purpan
Hygiène et Médecine Sociale	M. MONNIER	Purpan
Immunologie	M. DUCOS	Purpan
Médecine Légale et Médecine du Travail	M. GREZES-RUEFF	Purpan
Pathologie Chirurgicale	M. DAMBRIN	Purpan
Pathologie Générale et Médecine Expérimentale	M. BOULARD	Purpan
Pathologie Médicale	M. RIBAUT	Purpan
Physiologie	M. BESSOU	Purpan
Physiologie Appliquée et Pharmacologie	M. BAISSET	Rangueil
Séméiologie et Clinique Médicale	M. LAPORTE J.	Purpan
Thérapeutique	M. DARNAUD	Rangueil

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie Pathologique	M. BOUISSOU	Rangueil
Biochimie Médicale	M. DOUSTE-BLAZY	Rangueil
Dermatologie-Vénéréologie	M. DUPRE	Rangueil
Histologie et Embryologie	M. GUILHEM	Rangueil
Histologie et Embryologie	M. PLANEL	Purpan
Neurologie et Neuro-Psychologie	M. RASCOL	Purpan
Physiologie et Pharmacologie	M. MONTASTRUC	Purpan
Pneumo-Phtisiologie	M. MIGUERES	Rangueil

Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. PUEL	Rangueil
Gynécologie et Obstétrique	M. PONTONNIER G.	Rangueil
Hépato-gastro-entérologie	M. PASCAL	Purpan
Histologie, Embryologie, Cytogénétique	M. SOLEILHAVOUP	Purpan
Immunologie, Hématologie, Maladies du Sang	M. COLOMBIES	Purpan
Médecine Interne	M. GALINIER	Purpan
Médecine du Travail	M. PUJOL M.	Purpan
Néphrologie	M. CONTE J.	Purpan
Neurochirurgie	M. LAZORTHES Y.	Rangueil
Neurologie	M. GUIRAUD-CHAUMEL	Purpan
O.R.L.	M. LACOMME	Purpan
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie Plastique et Reconstructive	M. GAY	Purpan
Pédiatrie Génétique Médicale	M. BARTHE Ph.	Purpan
Pédiatrie Génétique Médicale	M. GHISOLFI	Purpan
Pédiatrie Génétique Médicale	M. ROCHICCIOLI	Rangueil
Pneumo-phtisiologie	M. ALBAREDE J.L.	Purpan
Pneumo-phtisiologie	M. JOVER	Rangueil
Physiologie	M. BESOMBES	Purpan
Psychiatrie	M. MORON	Rangueil
Radiologie	M. MANELFE	Rangueil
Radiologie	M. PUTOIS	Purpan
Rhumatologie	M. FOURNIE A.	Purpan
Rééducation Fonctionnelle et Hydrologie	M. FABIE	Rangueil
Stomatologie		
Thérapeutique, Réanimation Médicale	M. SALVADOR	Purpan
Urologie	M. PONTONNIER F.	Purpan

AGREGES LIBRES

Chirurgie Générale	M. SOUQUET	Purpan
Pathologie Expérimentale	M. GLEIZES	Purpan
Obstétrique	M. ESPAGNO G.	Rangueil

ADMINISTRATION

Secrétaire Général de l'Université	M. PRINEAU

Je dédie ce travail

A mes PARENTS

A mes FRERES et SOEUR

A toute ma FAMILLE

A tous mes AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le Professeur Antoine DALOUS
Professeur de Clinique Médicale Infantile A
Médecin des Hôpitaux.

Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse. Permettez nous de vous exprimer notre admiration pour l'enseignement que vous nous avez donné, et notre respectueuse gratitude pour la bienveillance que vous nous avez toujours manifestée.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur Pierre ROCHICCIOLI
Maître de Conférence agrégé
Pédiatrie Génétique Médicale
Médecin des Hôpitaux.

Vous nous avez fait bénéficier de votre enseignement dont nous admirons tous la clarté et la richesse.

Nous espérons que ce travail que vous avez inspiré et guidé ne vous décevra pas. Veuillez le considérer comme le témoignage de notre sincère attachement.

Monsieur le Docteur André JOVER
Maître de Conférence agrégé
Pneumophtisiologie
Médecin des Hôpitaux.

Vous avez accepté de siéger dans notre jury de thèse.

Nous vous devons notre premier contact à l'hôpital. Vos conseils éclairés nous sont toujours précieux. Soyez-en remercié ici.

Monsieur le Docteur Jacques GHISOLFI
Maître de Conférence agrégé
Pédiatrie.

Nous avons reçu votre enseignement.
Vous nous avez fait l'honneur de siéger
dans notre jury de thèse.
Nous vous prions de bien vouloir accepter
le témoignage de notre respect.

Monsieur le Docteur Philippe BARTHE
Maître de Conférence agrégé
Pédiatrie.

En reconnaissance de la bienveillance
qu'il nous a témoigné en acceptant de
siéger dans notre jury de thèse.

A TOUS NOS MAITRES ET PROFESSEURS DE LA FACULTE

A Monsieur le Docteur Guy DUTAU
Chef de Clinique

Nous tenons à vous remercier de
l'aide apportée à ce travail.
En témoignage de notre amitié.

INTRODUCTION

Les principales anomalies viscérales rencontrées dans le syndrome de KLINEFELTER sont aujourd'hui bien connues

L'association d'une bronchopathie chronique au syndrome de KLINEFELTER constitue une éventualité mal connue bien qu'elle ait été mentionnée chez l'un des neuf malades du rapport initial de KLINEFELTER, REIFENSTEIN et ALBRIGHT (11).

Il nous a donc paru intéressant de rapporter deux observations pédiatriques de cette association, qui seront pour nous l'occasion d'analyser les observations rapportées depuis 1942.

Nous envisagerons donc successivement :

1 - L'exposé de nos deux observations,

2 - La revue de la littérature,

3 - La discussion et les conclusions.

OBSERVATIONS

Observation n° 1

MAR... Philippe, né le 13 Novembre 1963 (dossier n° 703/73).

Philippe, âgé de 10 ans, est le dernier enfant d'une fratrie de trois. Né au terme d'une grossesse normale avec un poids de naissance de 4 kg, il a présenté un eczéma à l'âge de 3 mois. A l'âge de 5 ans, au décours d'une coqueluche de gravité moyenne, apparaissent des bronchopneumopathies récurrentes dont la fréquence est en moyenne de six par an jusqu'en 1969. Au cours de l'hiver 1969-70, l'état respiratoire de Philippe subit une nette aggravation avec répétition de rhino-trachéo-bronchites au rythme d'une tous les 15 Jours, marquées par une polypnée fébrile avec sibilances, nécessitant une antibiothérapie et une corticothérapie quasi continues. L'enfant est alors placé dans une maison sanitaire d'avril à octobre 1970 ; on met en évidence un syndrome obstructif modéré, des signes endoscopiques et bronchographiques de bronchopathie chronique débutante, et une polysensibilisation à la poussière de maison, aux allergènes microbiens et aux poils d'animaux. Une désensibilisation spécifique à la poussière de maison est entreprise mais, de retour dans sa famille, l'enfant présente de nouvelles crises d'asthme nécessitant l'usage de corticoïdes. Au cours des années 1971 et 1972, la gêne fonctionnelle occasionnée par l'affection respiratoire est telle que l'on peut estimer à 4 mois la durée de prescription des corticoïdes, et à 2 mois par an l'importance de l'absentéisme scolaire.

A l'entrée dans le service, l'examen clinique objective des anomalies pulmonaires physiques modérées, une surcharge pondérale importante et des modifications des organes génitaux externes. L'auscultation pulmonaire révèle des râles bronchiques secs, bilatéraux mais plus marqués à droite. L'exercice physique (course) et les efforts de toux font apparaître quelques râles sibilants. Les amygdales sont de volume normal. Il existe quelques adénopathies sous-maxillaires et cervicales bilatérales banales. Le reste de l'examen met en évidence une surcharge pondérale importante (poids 35 kg 500, +2,8), de type gynoïde (DA/DC : -13 %) sans modification significative du skèle (I/S : +3 %). La taille est normale (129 cm, + 0,5) (fig. n° 1). On note également une hypoplasie péno-scrotale et des anomalies testiculaires : testicule droit non perceptible dans les bourses ou dans le canal inguinal, et testicule gauche de volume très diminué, représenté par une formation plate, insensible et de consistance molle. Le reste de l'examen clinique est négatif en dehors d'anomalies du revêtement cutané (cutis laxa), particulièrement nettes dans la région sous-claviculaire.

Les radio-tomographies pulmonaires mettent en évidence des opacités réticulo-micro-nodulaires hilo-basales, principalement à gauche. Le thorax est globuleux avec horizontalité costale et élargissement des espaces intercostaux. La transparence pulmonaire, est discrètement majorée à droite ; on note un emphysème rétro-sternal et rétro-cardiaque modéré. Les tomographies objectivent des adénopathies inter-bronchiques principalement à droite (cliché n° 1).

La bronchographie révèle des stigmates de bronchopathie chronique, plus marqués à gauche qu'à droite :

- Bronchogramme droit : il existe une hypersécrétion bronchique importante qui gêne le déroulement de l'examen. L'ensemble du système bronchique, imprégné jusqu'aux ramifications distales, ne présente pas de bronchectasie. Cependant, le segment inféro-interne de la bronche lombaire moyenne, anormalement rigide en radiocinéma, affecte un aspect en "bois mort" avec diminution de la collatéralité.

- Bronchogramme gauche : on note de nombreuses irrégularités du calibre bronchique prédominant au niveau de la bronche lingulaire, et à un degré moindre dans le territoire de la lobaire supérieure dont les segmentaires sont déjetées "en coup de vent". Le lobe inférieur est le siège de dilatations bronchiques cylindriques (pyramide basale) et moniliformes (lobe de Nelson) (clichés n° 2 et 3).

Par ailleurs, il n'existe pas d'anomalie radiologique des sinus frontaux et maxillaires. Les formations lymphoïdes du cavum ne sont pas hypertrophiées. Les clichés du squelette ne révèlent pas de modification, hormis la présence d'une image lacunaire du bord interne du plateau tibial droit, respectant la corticale et évoquant un fibrome. Enfin, l'âge osseux est de 9 ans et demi.

L'exploration fonctionnelle respiratoire a donné les résultats suivants :

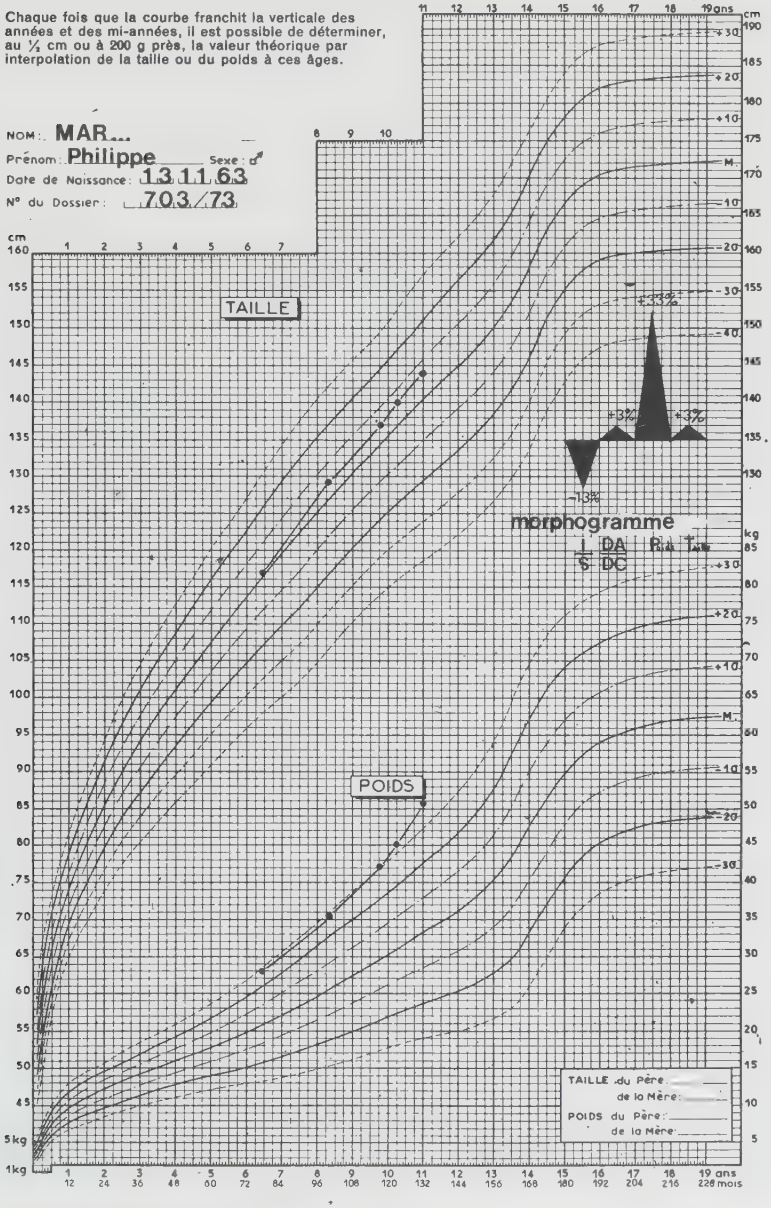
1°) La gazométrie sanguine est normale aussi bien au repos qu'après l'exercice physique.

2°) Les valeurs spirographiques enregistrées au cours de trois examens successifs (tableau n° 1) témoignent d'un syndrome d'insuffisance respiratoire de type obstructif et d'importance mineure (avril 1973) (Laboratoire d'Exploration Fonctionnelle Respiratoire, Professeur J.P. BESOMBES).

Croissance somatique des garçons de la naissance à 19 ans

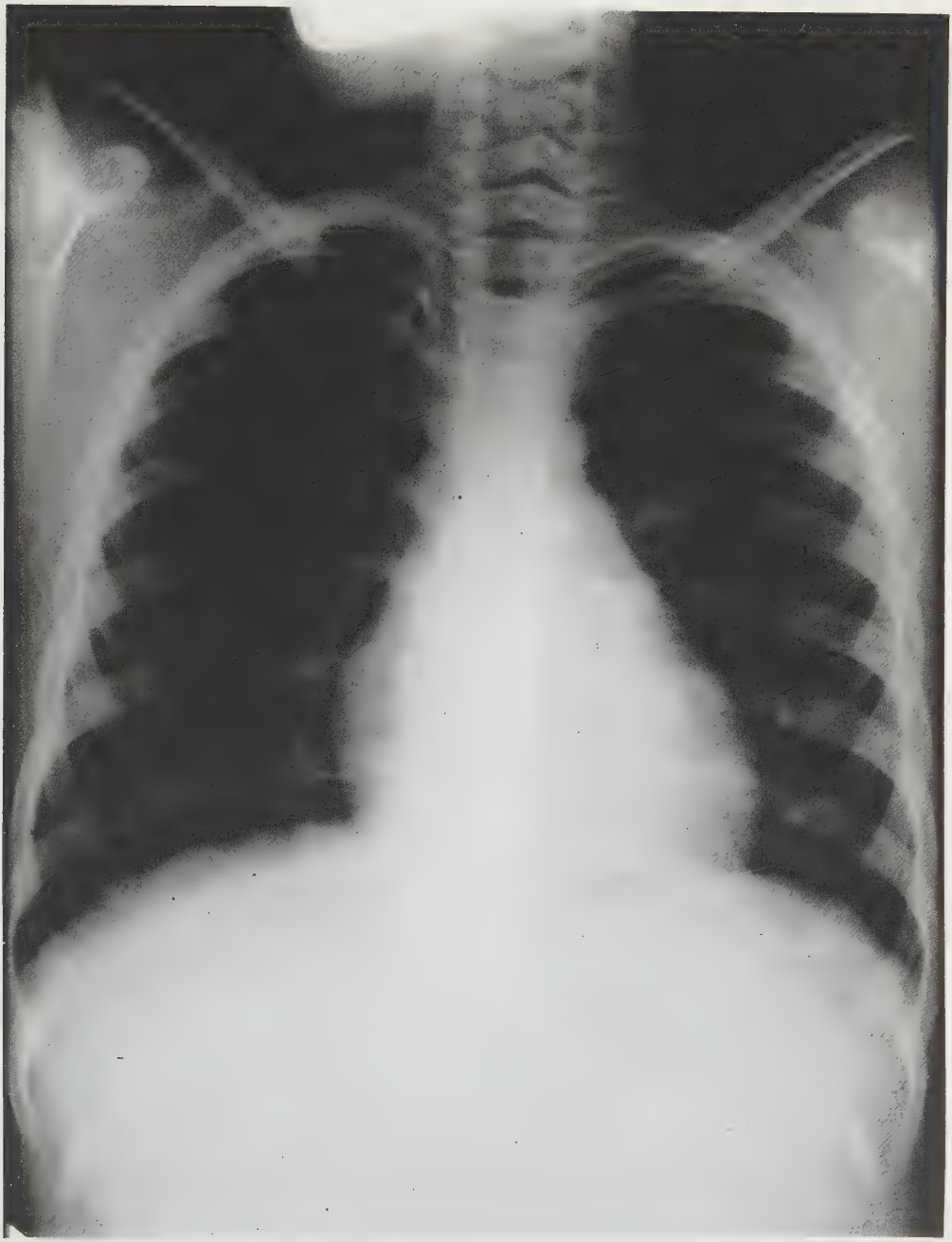
Chaque fois que la courbe franchit la verticale des années et des mi-années, il est possible de déterminer, au ¼ cm ou à 200 g près, la valeur théorique par interpolation de la taille ou du poids à ces âges.

NOM : MAR...
Prénom : Philippe Sexe : ♂
Date de Naissance : 13.11.63
N° du Dossier : 703/73



Etude semi-longitudinale - Dr M. Sempé et G. Pédron - Paris 1953 - 1969 Lyon.
Centre International de l'Enfance.
Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale.

Edité par SIMEP éditions - 47-49, rue du 4-Août - 69-Villeurbanne. ©SIMEP éditions - Villeurbanne - 1970 - Tous droits de reproduction, par quelque procédé que ce soit, réservés pour tous pays



	7/III/72	9/IV/73	4/II/74
Volumes et Capacités			
VC	300		
VRI	850		
VRE	700	600	600
CV	1850	2000	1900
CRF	1100	900	1150
VR	400	300	550
CT	2250	2300	2450
$\frac{VR \times 100}{CT}$	17,5 %	12 %	22 %
Débits ventilatoires			
VEMS	1400	1550	1600
$\frac{VEMS \times 100}{CV}$	75,5 %	78 %	84 %
VMM	36	36	34
VEMS (sous Aleudrine)	+10,5 %	+16 %	

Tableau n° 1 : Résultats spirographiques

3°) L'étude des échanges pulmonaires vis à vis de l'oxyde de carbone (Dr. Y. ROUCH, Laboratoire d'Exploration Fonctionnelle Respiratoire, la Grave) révèle des valeurs situées à la limite inférieure de la normale dans les trois modalités d'expression des résultats (Tableau n° 2).

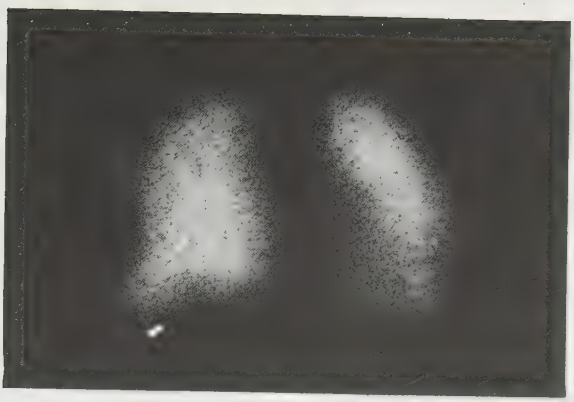
	Valeurs trouvées	Valeurs normales
Coeff. de prise du CO (%)	0,51	0,54-0,60
Transfert du CO (ml/mn/mmHg/I)	12	12-20
TCo/VO_2 (ml/mn/mmHg/I)	2	2,2-4

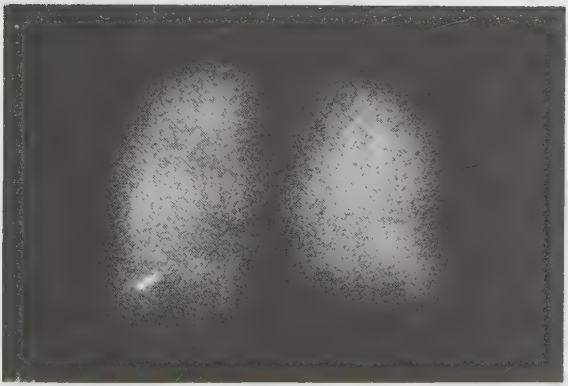
Tableau n° 2 : Echanges pulmonaires vis à vis carbone.

4°) La scintigraphie aux MAAI 131 (Dr. P. SERRES), Laboratoire d'Exploration Fonctionnelle par les Radioisotopes, (Prof. B. GUIRAUD) met en évidence une encoche inféro-externe au niveau du poumon droit visible sur les incidences de face et de profil (cliché n° 2). La base droite paraît moins bien vascularisée que la gauche.

Les investigations biologiques ont été conduites dans trois directions principales, immuno-allergologiques, génétiques et endocriniennes.

1 - Les Examens biologiques standards (hémogramme, ionogrammes sanguin et urinaire, calcémie, phosphorémie, phosphatasémie alcaline) sont normaux. On observe une élévation modérée (24/57) et isolée de la vitesse de sédimentation globulaire. Le dosage du chlore sudoral est normal (35mEq/I). Il n'existe pas de déficit en α_1 anti-trypsine (dosage immunologique de α_1 A.T. à 100 % de la normale).





2 - Exploration immuno-allergologique

- Immunité humorale. L'électrophorèse des protides sériques objective une hypergamma globulinémie à 27,5 % pour une protidémie totale de 80 g/l. L'immunoélectrophorèse montre qu'il s'agit d'une hypergamma globulinémie de type réactionnel sans anomalie immuno-chimique, ni dissociation. L'augmentation intéresse principalement les IgG (30 g/l), à un degré moindre les IgA (2 g/l) et les IgM (1,8 g/l).

L'étude dynamique de la synthèse des anticorps après stimulation vaccinale ou à la suite d'infections diverses (antistreptolysines O : 610 µ, antistaphylolysine : 2 µ/ml) montre une capacité de réponse normale.

Par ailleurs, les IgE sériques totales sont modérément augmentées (410 ng/ml) ; la recherche des précipitines de la "maladie du poumon des fermiers" et de la maladie des "éleveurs d'oiseaux" est négative ; à noter cependant la présence d'un arc de précipitation vis à vis des déjections de poulet.

- Immunité cellulaire. Les réponses cutanées à différents antigènes (tuberculine IP 48, candidine) sont positives. La transformation blastique des lymphocytes sous pyto-hémagglutinine est normale (72,2 % pour la PHA pure et 49,6 % à la dilution de 1/10ème).

- Défenses immunitaires non-spécifiques. L'exploration de l'activité phagocytaire est normale avec en particulier un taux normal de réduction du nitrobleu de tétrazolium (méthode de Baehner et Nathan) : DO repos : 0,240 ; DO latex : 0,500 ; Delta DO : 0,260 (normale : 0,250-0,100).

- Enfin il n'existe aucun signe biologique d'autoimmunisation.

3 - Investigations génétiques et endocriniennes.

L'existence d'une obésité progressivement croissante (fig. n° 1) et la présence d'anomalies génitales ont fait demander un caryotype qui a objectivé une aberration gonosomique (47, XXY) par surnumération du chromosome X, permettant de porter le diagnostic de syndrome de Klinefelter.

L'exploration endocrinienne (Tablean n°3) a montré l'intégrité des fonctions thyroïdienne, surrénalienne et somatotrope. Par contre la réponse gonadique à l'injection de gonadotrophines chorioniques (GTC) est diminuée et la LH plasmatique est élevée dans les conditions basales en accord avec l'origine gonadique de l'hypogonadisme.

Hormonémie thyroïdienne		
T3 test	25,5	N = 25 à 38 %
T4 test	15,3	N = 5,4 à 13 µg/100 ml
ITL	3,9	N = 1,35 à 4,55
Fonction surrénalienne		
II OHCS plasmatiques	21 µcg/100 ml	
Freination (dectancyl)	11 µcg/100 ml	
Androgènes plasmatiques		
Valeur basale	11 ng/100 ml	
après GTC	75 ng/100 ml	
LH plasmatique		
Valeur basale	46 ng/ml	
Hormone somatotrope		
Pic maximum sous insuline + arginine	13 ng/ml	

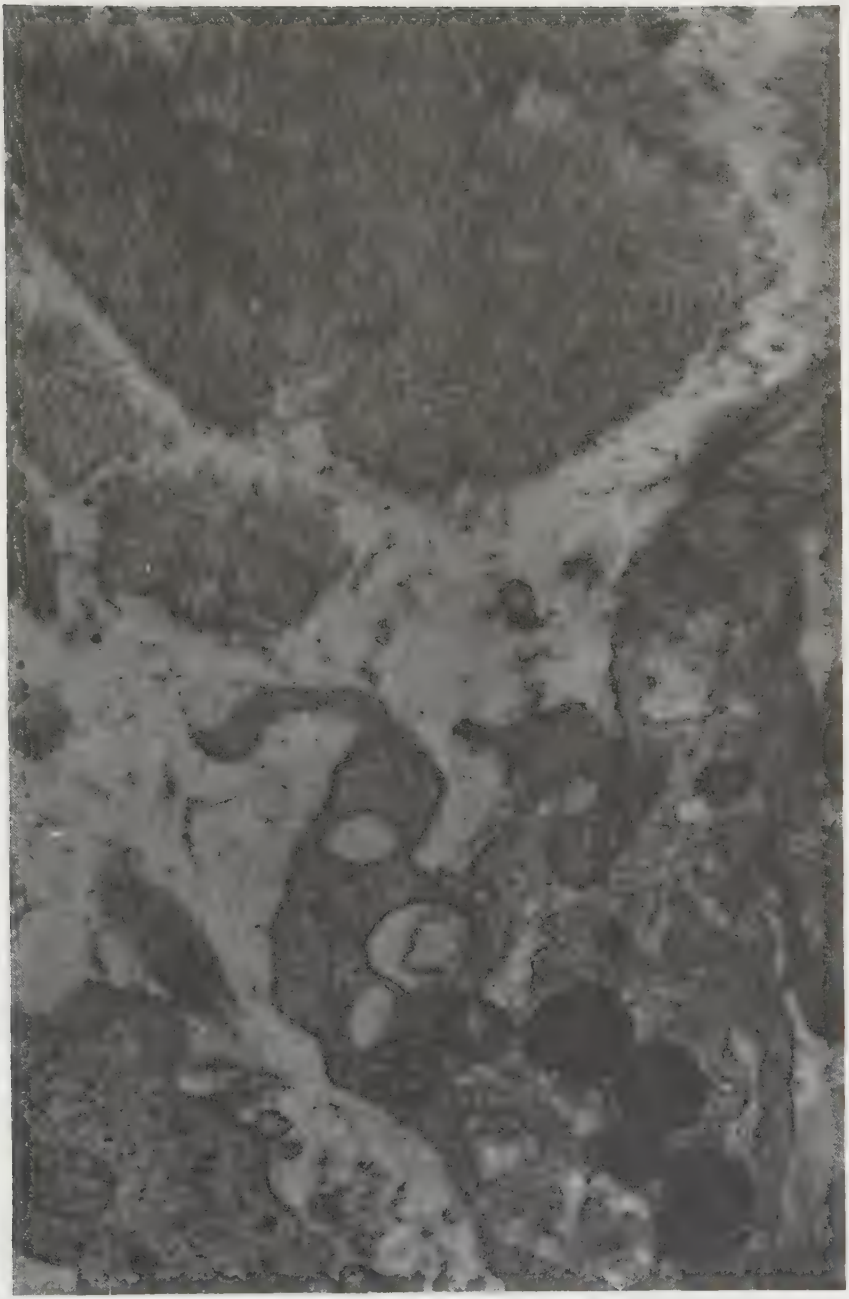
Tableau n° 3 : Exploration endocrinienne dans l'observation n° 1

L'existence d'un "cuti-laxa" a motivé une étude histologique du revêtement cutané à la recherche d'altérations éventuelles des fibres élastiques.

1°) Microscopie optique. Ce prélèvement comporte un réseau élastique profond bien développé mais le réseau papillaire, quoique présent, est relativement pauvre et constitué de fibres graciles. Le tissu collagène paraît densifié dans la zone superficielle.

2°) Microscopie électronique. Le tissu conjonctif sous épidermique est très pauvre en fibres élastiques (fig. n° 3A). Le tissu collagène est disposé en faisceaux lâches, orientés en tous sens (fig. n° 3B). La substance fondamentale est abondante. Les fibroblastes ont un cytoplasme oedémateux, peu riche en organites ; quelques cellules contiennent cependant un réticulum endoplasmique dilaté. La plupart d'entre elles présentent des signes de souffrance : nombreux corps denses et vacuoles à contenu membranaire (fig. n° 3C). Il n'existe que peu de secrétions microfibrillaires. Ces modifications correspondent à celles que l'on observe dans le vieillissement précoce de la peau (Dr M. Th PIERRAGI-FABRE, Laboratoire d'Anatomie Pathologique Prof. H. BOUISSOU).

Depuis Mars 1973 cet enfant a été revu à plusieurs reprises : son état fonctionnel respiratoire s'est nettement amélioré grâce à une thérapeutique associant une désinfection bronchique, une vaccinothérapie locale et des inhalations régulière de Cromoglycate disodique. Il n'a pas été fait recours à la corticothérapie ; l'absentéisme scolaire est nul malgré 3 à 4 crises d'asthme d'intensité modérée ; les résultats spirographiques récents sont satisfaisants (Tablean n°1).



dents au cours de l'année 1973 fait alors envisager une exploration pneumologique.

L'examen clinique objective des anomalies pulmonaires physiques, une hypotrophie modérée, un retard psycho-moteur et un syndrome malformatif. L'auscultation pulmonaire met en évidence des râles sibilants diffus ; la muqueuse nasale est lilacée ; les amygdales sont augmentées de volume. L'hypotrophie est surtout pondérale (poids -1,8 σ , taille -0,3σ)avec aspect dysharmonieux (I/S + 7 %, DA/DC -3 %, adiposité tronculaire). Le syndrome dysmorphique associe des anomalies crâniennes (microcéphalie avec périmètre crânien à -2 σ , implantation basse des cheveux sur le front et la nuque, chevelure abondante et soyeuse), des anomalies faciales (obliquité mongoloïde des fentes palpébrales, épicanthus bilatéral) et des modifications des extrêmités des membres (clinodactylie bilatérale du Vème doigt, genuvalgum et pieds plats bilatéraux). Les anomalies viscérales associées sont représentées par une CIV bien tolérée et surtout par une hypoplasie péno-scrotale avec cryptorchidie bilatérale. Le retard psycho-moteur est notable (QI : 75).

Les radiographies pulmonaires standards et sous haute tension n'objectivent pas de bronchectasies. Les tomographies pulmonaires frontales révèlent l'existence d'adénopathies inter-bronchiques bilatérales de volume modéré.

Cet enfant a fait l'objet d'investigations complémentaires immunologiques, endocrinologiques et génétiques.

1°) Exploration immuno-allergologique

- Immunité humorale. L'électrophorèse des protides sériques objective 19 % de γ globulines pour une protidémie totale de 73 g/l.

L'immunoélectrophorèse révèle une image d'hypogammaglobulinémie de type apparemment physiologique portant essentiellement sur les IgA. Le dosage des immunoglobulines sériques fait apparaître une augmentation des IgG à 13,3 g/l (normale 9,29 + 0,20 g/l) et un taux normal de IgM à 0,55 g/l (normale 0,56 + 0,18 g/l).

Le dosage des anticorps spontanément acquis (antistreptolysines O à 250 U, sérologie positive par séroconversion dans le cadre d'une primo-infection herpétique en cours d'évolution) ou à la suite de vaccinations (présence d'anticorps antipoliomyélitiques) est normal.

Le taux des IgE sériques totales est modérément augmenté (380 ng/ml).

- Immunité cellulaire. Le chiffre absolu des lymphocytes circulants est normal (4292). Les tests d'hypersensibilité retardée par intradermo-réaction (tuberculine IP 48) et par contact (DNCB) sont positifs. Le pourcentage de transformation blastique des lymphocytes sous phytohémagglutinine (PHA) est normal : 68,6 % vis à vis de la PHA pure, et 18,2 % pour la dilution au 1/10ème.

Les tests cutanés à la poussière de maison et aux plumes sont positifs.

- Exploration de la phagocytose. Le chiffre absolu des polynucléaires neutrophiles est de 4784. Le test de réduction du nitrobleu de tétrazolium selon la méthode de Baehner et Nathan donne des résultats normaux : DO repos (0,050), DO latex (0,200), Delta DO (0,150 : normale : 0,250 $\pm$ 0,100). La migration spontanée des phagocytes est également normale (1,2 mm).

2°) Exploration endocrinienne

L'exploration des fonctions thyroïdienne et surrénalienne est normale. Le dosage des androgènes plasmatiques sous stimulation par les gonadotrophines chorioniques fait apparaître une élévation modérée de la testostérone à 85 ng/100 ml à partir d'un taux de base de 60 mg/100 ml, ce qui traduit une réactivité gonadique inférieure à la normale pour cet âge. L'injection IV de LH-RH entraîne une augmentation de la LH plasmatique à 170 ng/ml, à partir d'un taux de base de 90 ng/ml supérieur aux normes, résultats qui traduisent l'origine périphérique de l'hypogonadisme.

3°) Investigations génétiques

Le caryotype de l'enfant est 49 (XXXXY) ; la chromatine sexuelle est positive (14 %). L'étude des dermatoglyphes palmaires met en évidence un pli palmaire transverse unique bilatéral : les tri-radii axiaux sont en position t ; l'indice de transversalité est de 31 à droite et de 23 à gauche avec absence du triradius sous digital du 4ème doigt ; la répartition des figures palmaires est inhabituelle avec à droite (2 boucles radiales, 2 tourbillons, 1 arche) et à gauche (3 boucles radiales, 1 tourbillon, 1 arche) du fait de la fréquence des boucles radiales.

L'étude du caryotype des parents n'objective par ailleurs aucune anomalie.

Cet enfant a été soumis à un schéma thérapeutique associant une désinfection respiratoire par antibiothérapie à large spectre et antiseptiques alternés, et une série d'injections d'allerglobuline. Le recul est encore insuffisant pour juger de l'évolution de la bronchopathie.

En conclusion : enfant de 5 ans présentant les anomalies typiques morphologiques d'un syndrome 49, XXXXY et souffrant de rhino-trachéo-bronchites à répétition. L'exploration immuno-allergologique met en évidence un taux d'IgA sériques à la limite inférieure de la normale. Le taux des réagines allergiques est modérément augmenté.

REVUE DE LA LITTERATURE

Depuis la publication des premières observations de KLINEFELTER et Coll. (11) nous avons relevé dans la littérature 48 observations plus ou moins documentées concernant l'association d'une bronchopathie chronique et d'un syndrome de Klinefelter.

On peut distinguer trois périodes principales en ce qui concerne l'évolution des idées sur cette association :

- de 1942 à 1964, différents auteurs, et principalement RODHE (14-15), ont individualisé cette association et ont proposé des explications pathogéniques.

- de 1964 à 1968 ont été rapportées plusieurs grandes séries de syndromes de Klinefelter qui permettent d'apprécier la fréquence de l'association que nous étudions de façon très diverse : 60 % des cas pour DALY (4), 8 % pour BECKER (1) et ZUPPINGER (17) et seulement 3,38 % pour FROLAND(7).

- enfin, à partir de 1966, quelques observations bien documentées ont été publiées qui permettent de mieux connaître les détails de cette association curieuse.

Nous envisagerons donc successivement l'étude de ces différentes périodes, les principales caractéristiques cliniques et paracliniques des observations que nous avons colligées étant réunies sur les tableaux numéros 4 et 5.

INDIVIDUALISATION DE L'ASSOCIATION "Syndrome de KLINEFELTER - Bronchopneumopathie chronique"

Dans leur travail initial publié en 1942, KLINEFELTER, REIFENSTEIN et ALBRIGHT (11) relèvent chez 5 des 9 malades de leur série des antécédents d'infection respiratoire à répétition. L'un des patients, âgé de 38 ans, a présenté une pneumopathie au cours de son enfance et par la suite plusieurs hémoptysies. Il est porteur d'une maladie kystique du poumon droit. Les auteurs ne donnent pas de détail sur les autres malades qui paraissent atteints d'une susceptibilité particulière aux infections.

En 1959, STEWART et Coll (16) font état d'une série de 16 malades dont 3, respectivement âgés de 31, 37 et 42 ans, sont atteints d'une bronchopathie chronique et/ou de dilatations bronchiques.

Quelques années plus tard, en 1963, ROHDE (14) est le premier à souligner la fréquence de l'association du syndrome de Klinefelter avec une broncho-pneumopathie chronique. Cet auteur rapporte en effet 8 nouvelles observations de sujets klinefeltériens dont 4 avec bronchopathie chronique à type d'asthme et/ou d'emphysème. L'âge des patients varie entre 55 et 74 ans.

L'auteur singale l'existence d'une susceptibilité anormale aux infections chez ses malades.

En 1964 DALY et RICKARDS (3) rapportent 6 observations d'asthme évoluant dans le cadre d'un syndrome de Klinefelter. L'âge des malades oscille entre 23 et 70 ans. Le début des symptômes remonte à l'enfance ou à l'ado-

. En 1966, BECKER et Coll (1) rapportent les caractéristiques cliniques et biologiques d'une série de 50 patients porteurs d'un syndrome de Klinefelter examinés à la Mayo Clinic de 1956 à 1962. Quatre d'entre eux souffrent d'une affection bronchique (3 asthmes et 1 bronchite chronique). Une obésité est présente dans 55 % des cas. L'auteur ne fait aucun commentaire sur l'incidence des bronchopneumopathies chroniques, au demeurant assez modérée, dans cette série (8 % des cas).

. En 1967 ZUPPINGER et Coll (17) présentent un travail semblable au précédent, effectué au Massachusetts General Hospital et basé sur l'analyse de 24 cas comprenant en particulier 5 des 9 malades présentés antérieurement par Klinefelter. Deux des malades de cette série sont porteurs d'infection pulmonaires récurrentes avec bronchectasies :

- l'observation n° 21 concerne un malade de 58 ans avec une obésité modérée (+12 %) et une affection pulmonaire chronique (asthme, emphysème et bronchectasies) dont les premiers signes ont débuté vers l'âge de 13 ans. L'hypogonadisme ne fut reconnu qu'à 49 ans en milieu pneumologique lors de l'admission en vue d'une bronchoscopie. A partir de cette date ce patient est hospitalisé à dix reprises pour une infection pulmonaire. Il devait décéder d'une hémoptysie massive à l'âge de 60 ans. Le protocole nécropsique (non détaillé) fait état d'importantes bronchectasies.

- l'observation n° 22 (cas de n° 9 de Klinefelter) concerne un malade de 60 ans, obèse (+26 %), et atteint d'une affection pulmonaire chronique dont le début se situe à l'âge de 6 ans. L'anamnèse révèle un long passé d'infections pulmonaires à répétition, puis des hémoptysies qui firent poser l'indication d'une lobectomie pour bronchectasies à l'âge de 53 ans.

Le travail de ZUPPINGER donne également d'autres renseignements fort intéressants :

- l'obésité est retrouvée dans 10 observations, soit dans 41 % des cas ;

- le dosage des immunoglobulines effectué dans 14 cas est strictement normal ;

- la fréquence des maladies respiratoires chroniques (8,3 %) est la même que celle notée par BECKER.

. En 1968, DALY, HUNTER et RICKARDS (4) analysent l'incidence des affections pulmonaires dans un groupe de 30 malades atteints d'un syndrome de Klinefelter :

- l'anamnèse et l'examen clinique font apparaître différents types d'affection bronchopulmonaire chronique, isolés ou associés :

. 17 malades ont un passé de bronchite chronique ;

. 6 ont présenté au moins un épisode de pneumopathie, et, parmi ceux-ci, 3 accusent une symptomatologie clinique de bronchectasie ;

. 4 patients décrivent une longue histoire de maladie asthmatique, évoluant depuis 12 à 20 ans, et 3 d'entre eux ont présenté secondairement des signes de bronchite chronique ;

. 5 malades sont porteurs d'une déformation thoracique, mais 2 seulement présentent des manifestations fonctionnelles respiratoires.

- les anomalies radiologiques observées par DALY sont également très variables :

. trouble de la ventilation du lobe moyen (1 cas) ;

. fines opacités réticulo-nodulaires (1 cas) ;

. emphysème (2 cas) ;

. signes de dilatations bronchiques au niveau des lobes inférieurs (3 cas).

- l'exploration spirographique (mesure de la capacité vitale, du volume résiduel et du FEV 75 : flux respiratoire maximum durant 75 centièmes de seconde) objective :

. une baisse du rapport FEV 75/CV au dessous de 70 %, dans 12 cas, en faveur d'un syndrome d'insuffisance ventilatoire de type obstructif ;

. une augmentation du rapport VR/CT au dessus de 40 %, dans 9 cas, témoignant d'une hyperinflation pulmonaire.

Ainsi, 18 des 30 malades de DALY et Coll. (4), soit 60 %, présentent des signes cliniques, radiologiques et/ou spirographiques d'affection pulmonaire.chronique (bronchite chronique, asthme, bronchectasies). L'auteur ne pense pas que ces troubles soient en rapport avec une déformation thoracique car de telles anomalies, observées seulement chez 2 des malades de la série, déterminent généralement un syndrome d'insuffisance ventilatoire de type restrictif. L'exploration fonctionnelle respiratoire révèle un syndrome obstructif modéré dans 7 cas et des symptomes d'hyperinflation pulmonaire sont observés également dans 7 cas. Il est intéressant de remarquer que les 5 malades porteurs d'une mosaïque ont une broncho-pneumopathie chronique et que, dans l'ensemble du groupe, les malades

atteints d'affections respiratoires sont ceux qui ont la plus grande taille (P 0,05) et la plus grande envergure (P 0,05). Il n'est retrouvé aucune corrélation entre la présence de la gynécomastie et l'incidence des affections respiratoires.

. En 1969 FROLAND (8) dans une série de 59 malades ne trouve que deux fois l'association Klinefelter-bronchopneumopathie chronique, soit une incidence assez faible de 3,38 % : le premier, âgé de 20 ans présente des signes de bronchite chronique (cas n° 13), et le second, âgé de 29 ans est porteur d'une bronchopneumopathie chronique sur laquelle l'auteur ne donne pas de détail. A l'inverse des auteurs antérieurs, FROLAND souligne la relative rareté de cette association pathologique et cite la série de COURT-BROWN (in 8) où l'incidence des affections respiratoires demeure également assez faible.

ETUDE DETAILLEE DE QUELQUES OBSERVATIONS PRIVILEGIEES

On trouve dans la littérature récente quelques observations bien étudiées associant syndrome de Klinefelter et maladie pulmonaire chronique. Ce sont les cas de GRANT (10), PERLEMUTER (12) et DOMM (5) qu'il convient d'analyser en détail.

. Observation de GRANT et Coll. (10) (1966). Chez ce malade les premières manifestations respiratoires sont apparues à l'âge de 2 ans sous la forme d'infections respiratoires récidivantes. Vers 4 ans apparaissent des sibilances et une bronchorrhée chronique. Une exploration allergologique révèle une polysensibilisation à la poussière de maison et à différents allergènes alimentaires (lait de vache, poissons). La thérapeutique allergologique est sans effet notable sur l'évolution

de la maladie. Les anomalies pulmonaires radiologiques s'accentuent progressivement : à 9 ans l'enfant présente des adénopathies hilaires et des opacités para-hilaires bilatérales. A 21 ans, il est porteur de signes radiologiques de fibrose pulmonaire diffuse. Il présente en outre une insuffisance pancréatique, une hypothyroïde avec nanisme et surdité et une stéatorrhée.

Ce malade a subi deux explorations fonctionnelles respiratoires :

- à 16 ans, on note un syndrome restrictif important, amputant la capacité vitale de 50 %. Le VEMS, abaissé, n'est pas modifié par l'inhalation d'un aérosol broncho-dilatateur. Le rapport VR/CT est augmenté témoignant d'un syndrome obstructif associé ;

- à 21 ans, la spirographie révèle une amputation de 40 % de la capacité vitale, une augmentation du volume résiduel et de rapport VR/CV à 44 %. Le VEMS (500 ml) et le coefficient de TIFFENEAU (47 %) sont abaissés.

L'observation de GRANT ne comporte malheureusement pas l'étude immunologique détaillée. L'auteur se borne à verser son observation au dossier de l'association Klinefelter-Bronchopneumopathie chronique, dont il rappelle les principaux cas antérieurs. Pour lui, l'association "hypothyroïdie-Insuffisance pancréatique externe-stéatorrhée-Klinefelter" est purement fortuite. Une mucoviscidose est discutée puis écartée. Le classement nosologique d'une telle observation aurait sans aucun doute largement bénéficié d'une exploration immunologique complète.

. Observation de PERLEMUTER, QUEVAUVILLIERS, MANIGAND, DEPARIS, HAZARD et FRAISSE (12) (1972). Cette observation concerne un Portugais âgé de 30 ans, récemment immigré, hospitalisé pour une

baisse de l'état général avec apparition récente d'une polyarthrite.

L'examen clinique objective rapidement un hypogonadisme et un aspect dysharmonieux avec déviation gynoïde au morphogramme. L'exploration endocrinienne révèle une augmentation des gonadotrophines urinaires totales (supérieures à 80 us/24 h) et une baisse du taux de la testostérone plasmatique (0,262 ug/100 ml) non relevée par l'injection de gonadotrophines chorioniques (0,307 ug/100ml). Le sexe chromatinien est positif et l'analyse du caryotype objective une formule 47 (XXY). Les particularités de cette observation tiennent d'une part à l'existence d'une polyarthrite chronique rhumatoïde et surtout d'autre part à l'association avec une affection broncho-pulmonaire chronique assez complexe.

En effet, si l'anamnèse est difficile à faire préciser et si les manifestations fonctionnelles respiratoires sont pauvres (pas de toux, dyspnée modérée,bronchorrhée muco-purulente épisodique), par contre les signes physiques et radiologiques sont riches : râles bronchiques, matité, opacité pulmonaire gauche avec rétraction évoquant une pyosclérose.

L'exploration broncho-pneumologique a compris :

- une bronchographie qui objective d'importantes bronchectasies cylindriques, ampullaires et sacciformes du poumon droit ;

- une exploration fonctionnelle qui révèle un important syndrome restrictif amputant la capacité vitale de 40 % ;

- et surtout une angio-pneumographie qui montre une importante diminution de la perfusion

artérielle pulmonaire avec nette diminution du calibre de l'artère pulmonaire gauche ;

- il n'a pas été pratiqué d'étude de la vascularisation artérielle systémique par aortographie globale ou cathétérisme des artères bronchiques ;

- il n'est pas fait mention de l'aspect de la vascularisation systémique éventuellement visible au temps gauche de l'angio-pneumographie.

Le malade a subi une pneumonectomie gauche; l'étude anatomique a montré un petit poumon bronchectasique, épaissi et scléreux, sans altération histologique spécifique.

Les auteurs pensent que les anomalies pulmonaires observées chez leur malade sont d'origine congénitale. Ils rappellent les cas antérieurement publiés. En réalité l'origine congénitale des bronchectasies est loin d'être certaine chez ce malade : en effet, ni l'existence d'une hypoplasie artérielle pulmonaire -de constatation habituelle au contact des lésions broncho-pulmonaires acquises de toute nature- ni l'association à une aberration chromosomique ne représentent des arguments formels en faveur de la congénitalité. L'absence d'exploration immunologique est enfin à souligner.

. Observation de DOMM et VASSALLO (5) (1973)

- Observation n° 1

Il s'agit d'un malade de 44 ans porteur d'une obésité importante (173 kg) apparemment exempt d'antécédent cardio-pulmonaire et fumeur habituel (plus d'un paquet de cigarettes par jour depuis 25 ans).

Six ans plus tard, il est admis dans un tableau de détresse respiratoire aiguë avec cyanose

dyspnée intense, oedèmes et obésité montreuse (poids : 202 kg). La gazométrie sanguine met en évidence une hypoxie (PO2 41 mm Hg), une hypercapnie (PCO2 68 mm Hg), une acidose (pH 7,24) et une polyglobulie. Malgré une réanimation intensive le malade décède au quatrième jour.

L'autopsie objective une bronchite chronique et un emphysème centrolobulaire régulièrement distribué aux deux plages pulmonaires.

Observation n° 2

Elle concerne un malade de 39 ans sans antécédent cardio-pulmonaire connu en dehors d'une toux productive avec expectoration muqueuse puis muco-purulente apparue quelques semaines plus tôt. Fumeur habituel (un paquet de cigarettes par jour depuis 25 ans), il présente une obésité importante (110 kg) connue depuis plusieurs années. L'examen clinique objective un hypogonadisme et une gynécomastie. La chromatine sexuelle est positive. La biopsie testiculaire révèle des modifications histologiques compatibles avec le diagnostic de syndrome de Klinefelter. L'exploration fonctionnelle respiratoire objective un syndrome d'insuffisance ventilatoire de type obstructif d'importance moyenne (CV 2,4 l, VEMS 1,58 l).

Le malade est revu 3 ans plus tard pour une nouvelle crise de dyspnée avec cyanose, oedèmes et obésité persistante (poids 107 kg). La gazométrie met en évidence une désaturation en oxygène de l'hémoglobine (Pa O2 56 mm Hg) et un syndrome d'insuffisance ventilatoire d'importance comparable à celui noté trois ans plus tôt. Ce malade présenta deux nouvelles poussées d'insuffisance respiratoire aigue, puis il fut ensuite perdu de vue.

Il s'agit donc d'un patient obèse fumeur, porteur d'une bronchite chronique avec "coeur-

pulmonaire chronique".

. DOMM et VASSALO discutent la pathogénie de la bronchopneumopathie chronique présente chez leurs deux malades.

- dans le premier cas, l'obésité monstrueuse et la bronchite chronique avec emphysème centro-lobulaire représentent deux causes capables de déterminer isolément et une insuffisance respiratoire. On conçoit que leur sommation ait pu provoquer la poussée d'insuffisance respiratoire suraiguë terminale qui devait emporter le malade.

- le second patient est porteur d'une bronchopneumopathie obstructive progressive aggravée par une obésité réfractaire.

- dans les deux cas le tabagisme peut-être considéré comme la cause initiale de la bronchopathie.

R	*début AGE(*)	TAILLE	POIDS	SYMPTOMES RESPIRATOIRES AST.	EMP.	BrC.	PnRéc.	DDB.	Hém.	IRA.	SYNDROMES SPIROGRAPHIQUES Obst.	Restr.	Mix.	Normal.	SIGNES ASSOCIES	EVOLUTION	GENETIQUE Chr.sex.	Caryotype
FELTER)	38	1,71					+	+	+						Lobectomie			
	42	1,63				+											+	
RT)	31	1,66				+											+	
	37	1,76				+											+	
	55	1,85		+	+													
	60	1,84		+		+											+	
)	73	1,71			+												+	
	74				+												+	
S-MARES)	53	1,68		+													+	
	16			+	+													
	21					+		+									+	
)	66			+			+										+	
	54(24)	1,61		+			+											
et	23(16)	1,84		+			+											
RDS	47(11)	1,75		+			+											
)	43(12)	1,68		+			+											
	61(20)	1,76		+			+											
	70(45)	1,60		+			+											
	?			+														
R	?			+														
)	?			+														
	?					+												
)	16(2)																	
	21	1,40	29	+			+	+					+		Fibrose pulmonaire. Hypothyroïdie Insuffisance pancréatique externe Cataracte. Retard statural.		+	XXY
GER	58(13)	1,65	69	+			+	+								Décès		XXY
)	60(6)	1,69	79			+	+	+								Lobectomie		XXY
	43	1,68		+		+					+							XXY
R	18	1,78				+							+					XXXY
	61	1,76		+		+					+							XY/XXY
	64	1,63				+					+							XXY
	23	1,84		+							+							XXY
	39	1,74				+												XXY
	48	1,75		+		+					+							XY/XXY
	66	1,58				+					+							XXY
	30	1,77				+							+					XXY
	31	1,73				+												XXY
	60	1,71				+							+					XY/XXY/XXXY
	30	1,96				+					+							XXY
	28	1,71				+							+					XXY
	45	1,68				+					+							XXY
	70	1,78				+												XXYY
	44	1,68				+					+							XXY
	28	1,70				+							+					XX/XXY
	30	1,73				+							+					XY/XXY
ND n°13	23					+												XXY
) n°22	29					+												XXY
MUTER)	30	1,69	46;5					+				+			Hypoplasie de l'artère pulmonaire gauche	Lobectomie	+	XXY
et	44	1,82	173		+	+				+						Décès	+	XXY
,0)	39	1,85	110			+				+	+						+	XXY
VA- n°1	10			+		+	+	+			+							
n°2	5			+			+								Polymalformations			
NELLES																		

DISCUSSION

La prédisposition des Klinefeltériens aux bronchopneumopathies chroniques représente une notion certes classique mais en réalité assez peu connue. Dans leur travail initial portant sur une série de 9 patients KLINEFELTER, REIFENSTEIN et ALBRIGHT (11) citent l'observation d'un homme de 38 ans atteint de bronchectasies kystiques qui justifièrent une lobectomie en raison de complications infectieuses et hémorragiques. Quelques années plus tard STEWART (16) et surtout ROHDE (14-15) confirmèrent cette constatation en rapportant 7 nouvelles observations de sujets à chromatine sexuelle positive, présentant des manifestations bronchiques chroniques. A notre connaissance il n'existe à ce jour que 48 observations de cette curieuse association, dont les principales caractéristiques sont représentées sur le tableau n° 4 (1, 2, 3, 4, 5, 8, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17).

La fréquence des manifestations respiratoires au cours du syndrome de Klinefelter est diversement appréciée. Si pour DALY (5) elle s'élève à 60 %, la plupart des auteurs font état de chiffres plus réduits : 8,3 % pour ZUPPINGER (17), 8 % pour BECKER (1) et même 3 % ou moins dans les séries importantes de FROLAND (8) et de COURT-BROWN (in 8). Le début des troubles respiratoires se situe au cours de l'enfance ou de l'adolescence dans 60 % des cas où la date d'apparition des premiers symptômes est mentionnée (2, 4, 8, 15, 16, 17). Par ailleurs, s'il s'agit le plus souvent de Klinefestériens connus dont les troubles respiratoires sont inquiétants par leur répétition et/ou par leur gravité, inversement il n'est pas rare

que les patients soient d'abord admis en milieu pneumologique où le diagnostic de l'aberration chromosomique est secondairement suspectée devant un hypogonadisme ou des anomalies morphologiques (5, 8, 10, 17 obs. personnelle n° 1).

Le type des manifestations respiratoires apparait assez variable. L'analyse des 50 observations connues fait apparaître, par ordre de fréquence, les troubles suivants : bronchite chronique (56 %), asthme (44 %), bronchopneumopathies récurrentes (24 %), bronchectasies (16 %) et poussées de détresse respiratoire aiguë (4 %). Le plus souvent ces manifestations s'associent entre elles de façon variable (67 %). Enfin il est significatif de noter que 42 % des patients porteurs de bronchite chronique sont atteints avant l'âge de 35 ans, cette proportion augmentant à 50 % si l'on considère les malades avec bronchopathie chronique (asthme, bronchite chronique, bronchectasies). Le profil spirographique semble plus homogène : en effet, dans les 19 cas où une étude spirographique a été réalisée (4, 5, 10, 12 Observ. personnelle n° 1) on relève l'existence d'un syndrome obstructif modéré (ou moyen) dans 60 % des cas, et un tracé spirographique normal dans les 30 % restants.

La pathogénie des troubles respiratoires demeure conjecturable, à défaut d'un plus grand nombre d'observations documentées :

- Il ne semble pas que les anomalies morphologiques de la cage thoracique, assez fréquemment rencontrées dans le syndrome de Klinefelter, puissent être tenues pour responsables des troubles respiratoires fonctionnels et physiques. En effet, ces déformations sont à l'origine de syndromes d'insuffisance ventilatoire de type restrictif, de gravité variable

(BERGOFSKY cité par DALY 4).

- L'obésité, également fréquente dans cette dysgénésie gonadique, ne constitue un facteur déterminant ou aggravant d'une bronchopathie chronique pré-existante que dans 3 observations de la littérature (5, 17) ; comme dans toute bronchopathie chronique, elle représente un élément pronostique péjoratif si elle n'est pas réduite (5).

- La lecture des observations de la littérature fait souvent apparaître une susceptibilité des Klinéfeltériens aux infections respiratoires (4, 10, 11, 15, 16). A cet égard, si le dosage des immunoglobulines sériques effectué dans 14 des 24 cas rapportés par ZUPPINGER (17) ne révèle pas le moindre déficit, par contre nous avons observé chez 2 patients d'une série personnelle de 7 Klinefeltériens (tableau n° 5), des taux d'IgA sériques diminués (cas n° 4) ou à la limite inférieure de la normale (cas n° 2). Il est à noter que le cas n° 4, non rapporté en détail dans le présent travail faute d'investigations pneumologiques suffisantes, présentait des rhino-bronchites à répétition. Toutefois, d'autres observations bénéficiant d'une exploration immunologique complète restent indispensables pour mieux préciser ces données. Enfin, l'immunité cellulaire et la phagocytose ne semblent pas touchées si l'on se réfère aux résultats que nous avons obtenus dans nos deux observations 1 et 2.

- Le dernier point à discuter concerne les anomalies du revêtement cutané que nous avons notées dans l'observations n° 1 (cutis laxa, dystrophie du réseau élastique et altérations des cellules fibroblastiques visibles en microscopie électronique). A cet égard, si l'on connaît la possibilité de dystrophies cutanées et veineuses (13) au cours du syndrome de Klinefelter, il n'a pas encore été signalé à notre connaissance des anomalies cutanées microscopiques du type de celles que nous rapportons chez

notre malade. D'autre part, l'association d'une dystrophie cutanée et d'une altération de la charpente élastique pulmonaire est bien connue dans la maladie d'Ehlers-Danlos, dans l'homocystinurie et au cours de la maladie de Marfan. Nous mêmes avons pu constater des anomalies de ce type chez une enfant porteuse d'une trisomie 18 et d'une hémosidérose pulmonaire idiopathique que l'on pouvait attribuer à une dystrophie du tissu élastique pulmonaire (6). Toutefois, en l'état actuel des documents rapportés une telle explication, pour aussi séduisante qu'elle soit, demeure hypothétique.

- Il convient enfin de signaler qu'il ne paraît pas exister de corrélation entre le type et la gravité de la bronchopathie chronique d'une part, les anomalies morphologiques (gynécomastie) et la formule chromosomique d'autre part (4). A ce propos si notre première observation correspond à l'aberration chromosomique la plus habituellement rencontrée dans les syndromes de Klinefelter, par contre la seconde représente une formule plus rare, où des manifestations respiratoires n'ont été qu'exceptionnellement rapportées. Une corrélation paraît cependant exister entre l'incidence des affections pulmonaires et l'importance de l'avance staturale ou de l'envergure (4).

OBSERVATIONS N°	1 K. Philippe 703/73	2 K. Pascal 236/74	3 T. Angel 656/66	4 C. Didier 33/72	5 V. Didier 1 662/71	6 D. Jacques 104/68	7 G. Eric 100/74
AGE	10 A	4 A 10/12	7 A 7/12	4 A	2 A 3/12	16 A 2/12	4 m
TAILLE (écart en 6)	+ 0,5	- 1		+ 1	+ 2	+ 1	- 4
POIDS (écart en 6)	+ 2,8	- 1,8		+ 1,2	+ 3	- 1,2	- 4
I/S (écart en %)	+ 3	+ 7				+ 8	
DA/DC (écart en %)	- 13	- 3				- 12	
AGE OSSEUX	9 A 6/12	3 A		1 A 6/12	1 A	13 A	3 m
GYNECOMASTIE						+	
CRYPTORCHIDIE (ectopie)	+		+	+		+	
HYPOGONADISME	+		+		+		
PSEUDO-HERMAPHRODISME			+				
CARDIOPATHIE		+ (CiV)		+ (?)			+ (CiV)
RETARD MENTAL		+	+		+		+
CONVULSIONS		+			+		+
DYSMORPHIE FACIALE		+		+			+
MICROCEPHALIE		+		+			+
ANOMALIES SQUELETTIQUES		+		+			
ANOMALIES DIGESTIVES						+ (ulcus)	
AFFECTIONS RHUMATISMALES	+		+				
AFFECTIONS RESPIRATOIRES	+	+		+			+ anoxie néo-natale
GLOBULINES (%)	27,5	19	16,5	13	17	15	
IgG (en g/l)	30	13,3		1,75			
IgA	2	0,70		0,80			
IgM	1,8	0,55		1,27			
IgE (en ng/ml)	410	380					
TTB à la PHA pure	72,2 %	68,6 %					
PHA diluée	49,6 %	18,2 %					
NBT TEST DO repos	0,240	0,050					
DO latex	0,500	0,200					
Delta DO	0,260	0,150					
CHROMATINE SEXUELLE	6 %		12 %	12 %	7 %	10 %	
CARYOTYPE	47 XXY	49 XXXXY	47 XXY	48 XXYY	47 XXY	47 XXY	48 XXYY

TABLEAU N° V

CONCLUSION

En définitive, les Klinefeltériens représentent indiscutablement un groupe à "haut risque bronchopathique".

Il est donc indispensable de dépister chez ces malades une carence immunitaire fruste et/ou des signes de bronchopathie latente. A l'inverse, il convient de rechercher chez tout homme jeune atteint de bronchopathie chronique les signes d'un hypogonadisme souvent isolé, les anomalies morphologiques habituellement rencontrées dans le syndrome de Klinefelter pouvant faire défaut.

Vu et Permis d'Imprimer
Toulouse, le 6.06.74
Le Président de l'Université Paul-Sabatier
L. LARENG

BIBLIOGRAPHIE

1 - BECKER K.L., HOFFMAN D.L., ALBERT A., UNDERDAHL L. O., MASON H.L.
Klinefelter's syndrome
Clinical and Laboratory findings in 50 patients.
Arch. Intern. Méd, 1966, 118, 314 - 321

2 - BOMERS - MARRES A. T. M. L.
Klinefelter's syndrome with asthma.
Lancet, 1964, 2, 364.

3 - DALY J. J. and RICKARDS D.F.
Klinefelter's syndrome with asthma.
Lancet, 1964, 1, 1451 - 1452

4 - DALY J. J., HUNTER H. and RICKARDS D. F.
Klinefelter's syndrome and pulmonary disease.
Amer. Rev. Resp. Dis., 1968, 98, 717-719.

5 - DOMM B. M. and VASSALLO C. L.
Klinefelter's syndrome, obesity and respiratory failure.
Amer. Rev. Resp. Dis., 1973, 107, 123-125

6 - DUTAU G., GHISOLFI J., ROCHICCIOLI P., PIERRAGI-FABRE M. Th., BOUISSOU H., DALOUS A., et DELAUDE A.
Hémosidérose pulmonaire idiopathique de 1'enfant (A propos de 7 cas).
Rev. Tuberc. Pnaumol. (Paris), 1972, 36, 19.

7 - DUTAU G., CORBERAND
Le poumon et le coeur (à paraître).

8 - FROLAND A.
Klinefelter's syndrome
Clinical, endocrinological and cytogenetics studies.
Dan. Med. Bull., 1969, 16 (suppl. VI).

9 - GILBERT DREYFUS, SEBAOUN T., MALINSKY M.
Les formes atypiques de la maladie de Klinefelter.
Semaine des hôpitaux, 1965, 41, 2823 - 2891.

10 - GRANT R.J.
Unusual case of XXY Klinefelter's syndrome with pancreatic insuffisiency, hypothyroïdism, deafness chronic lung disease dwarfism and microcephaly.
Amer. J. Méd., 1966, 41, 478 - 484.

11 - KLINEFELTER H. F., REIFENSTEIN B.C., and ALBRIGHT F.
Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without A-Leydigism, and increased excretion of follicle-stimulating hormone.
J. Clin. Endocr., 1942, 2, 615 - 626.

12 - PERLEMUTER L., QUEVAUVILLIERS J., MANIGAND G., DEPARIS M., HAZARD J. et FRAISSE B.
Syndrome de Klinefelter associé à une bronchectasie et à une aplasie de l'artère pulmonaire.
Nouv. Presse Méd., 1972, 1, 1507-1510.

13 - RIMOIN D. L. and SCHIMKE R. N.
Genetic disorders of the endocrine glands, genetic forms of hypogonadism in phenotypic males, C.V. Mosby C° Edit, Saint-Louis, 1971, 264 - 285.

14 - ROHDE R.A.
Chromatin-positive Klinefelter's syndrome : Clinical and cytogenetics studies.
J. Chron. Dis., 1963, 16, 1139 - 1149.

15 - ROHDE A. R.
Klinefelter's syndrome with pulmonary disease and other disorders.
Lancet, 1964, 2, 149 - 150.

16 - STEWART J.S. S., MACH W. S., GOWAN A., FERGUSSON-SMITH M.A. and LENNOX B.
Klinefelter's syndrome.
Clinical and hormonal aspects.
Quart. J. Med., 1959, 28, 561 - 571.

17 - ZUPPINGER K., ENGEL E., FORBES A., MANTOOTH L. and CLAFFEY J.
Klinefelter's syndrome, a clinical and cytogenic study in twenty four cases.
Acta. Endoc. (Kbh.), 1967,54, (suppl. 113).